

BB

51

Int. Cl.: C 07 d, 49/36

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



52

Deutsche Kl.: 12 p, 9

10

11

Offenlegungsschrift 2229 223

21

Aktenzeichen: P 22 29 223.5-44

22

Anmeldetag: 15. Juni 1972

43

Offenlegungstag: 15. Februar 1973

Ausstellungspriorität: —

20

Unionspriorität

32

Datum: 30. Juli 1971

33

Land: Italien

31

Aktenzeichen: 42978 A-71

54

Bezeichnung: 2-Nitro-5-imidazolaldehyd-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Gruppo Lepetit S. p. A., Mailand (Italien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Hoffmann, E., Dr.-Ing.; Eitle, W., Dipl.-Ing.;
Hoffmann, K., Dipl.-Ing. Dr. rer. nat.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Cavalleri, Bruno, Mailand; Lancini, Giancarlo, Pavia (Italien)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2 229 223

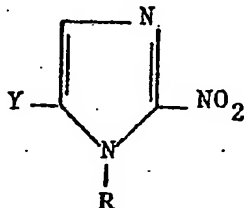
BEST AVAILABLE COPY

Gruppo Lepetit S.p.A, Mailand / Italien

2-Nitro-5-imidazolaldehyd-Derivate und Verfahren zu deren
Herstellung

Die Erfindung betrifft 2-Nitroimidazol-Derivate und Verfahren
zu deren Herstellung.

Die Erfindung betrifft insbesondere 2-Nitroimidazol-Derivate
der allgemeinen Formel



worin R niedriges Alkyl ist und Y für ein Radikal aus der
Gruppe CH₂OH, CHO, CH₃-CO, Vinyl, Styryl und Formylvinyl
steht.

In der Beschreibung und in den Ansprüchen soll die Bezeichnung
"niedriges Alkyl" geradkettige oder verzweigte aliphatische
Ketten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnen.

Im allgemeinen ist die Aktivität der soweit bekannten Nitroimid-
azol-Verbindungen im wesentlichen auf Protozoen beschränkt,
während ihr Effekt auf Bakterien und Pilze ziemlich mäßig ist.

2229223

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen ein breites Aktivitätsspektrum besitzen, das gram-positive und gram-negative Bakterien, Pilze und Protozoen einschließt.

Insbesondere sind sie gegen *Clostridium perfringens*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus*, *E. coli* und *Mycobacterium tuberculosis* aktiv, da bereits Konzentrationen von etwa 0,5 bis etwa 20 γ /ml das Wachstum dieser Mikroorganismen in vitro inhibieren. Die Verbindungen sind auch in Gegenwart von Rinderserum aktiv.

Es wurde bei einem repräsentativen Versuch gefunden, daß die Verbindung des Beispiels 1 in einer Dosierung von etwa 30 mg/kg p.o. in Mäusen aktiv war, die mit *Trichomonas vaginalis* infiziert worden waren.

Die biologische Aktivität ist mit einer niedrigen Toxizität gekuppelt, da die LD₅₀ per os bei den Mäusen im allgemeinen höher als 400 mg/kg ist.

Ferner sind die hiermit beanspruchten Verbindungen Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen pharmakologisch wirksamen 2-Nitro-imidazole, die in unserer gleichzeitigen Patentanmeldung von heute beschrieben und beansprucht werden.

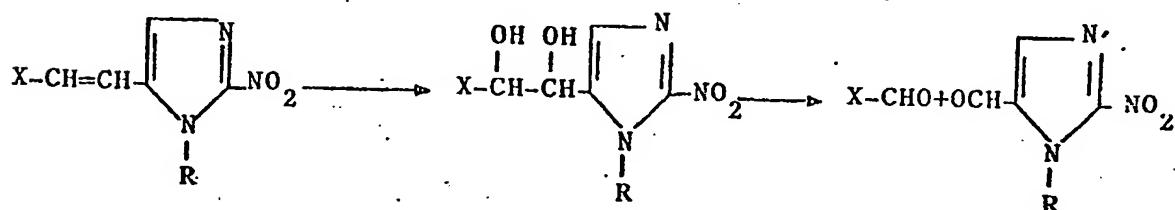
Ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß man 1-Alkyl-5-(2-chloräthyl)-2-nitroimidazole mit einer starken Base, beispielsweise einem Alkalihydroxyd, einem tertiären Amin, einem Alkalialkoxyd oder einem Alkalimetallamid in einem organischen Lösungsmittel behandelt, wodurch man zu dem entsprechenden 1-niedrig-Alkyl-5-vinyl-2-nitroimidazol kommt. Nach dem Verfahren der Erfindung können auch die substituierten Vinylderivate als Ausgangsmaterialien verwendet werden. So können z.B. vorteilhafterweise Vinylderivate verwendet werden, die durch Kondensation von 1-niedrig-Alkyl-5-methyl-2-nitroimidazolen mit

2229223

aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden
in Gegenwart von starken Basen erhalten werden.

Durch Oxidation dieser Vinylverbindungen mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung oder mit Osmiumtetroxyd werden die ent-

sprechenden 5-(1,2-Dihydroxyäthyl)-substituierten Verbindungen erhalten, die ihrerseits dann durch eine nachfolgende Oxydationsbehandlung wieder in die Aldehyde umgewandelt werden können. Geeignete Oxydationsmittel für die letztere Stufe sind Natriumperiodat und Bleitetraacetat. Das nachfolgende Schema illustriert dieses Verfahren. Darin kann X Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder ein heterocyclischer Rest sein.



Alternativ können auch die 5-Vinyllderivate eines 2-Nitroimidazols direkt zu den entsprechenden Aldehyden oxydiert werden, indem man sie mit Natriumperjodat in Gegenwart von Osmiumtetroxyd behandelt.

Die Derivate, bei denen Y eine Gruppe CH_2OH ist, können durch Reduktion des entsprechenden Aldehyds mit gemischten Metallhydriden wie Natriumborhydrid oder Calciumborhydrid erhalten werden.

Verbindungen, in denen Y CH_3CO ist, werden erhalten, wenn man die entsprechenden Derivate, bei denen Y die Gruppe CHO ist, mit Diazomethan in einer Diäthylätherlösung behandelt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nitroimidazolaldehyde umfaßt die Reduktion der Carboalkoxygruppe der 1-subst.-5-Carboalkoxy-2-nitroimidazole mit gemischten Metallhydriden zu dem entsprechenden Alkohol. Sodann kann die alkoholische Funktion ohne weiteres in den Aldehyd umgewandelt werden. Bei diesem Vorgehen werden die Verbindungen der Formel I, worin R eine aus 5-Carboalkoxy-2-nitroimidazolen

und Lithiumborhydrid erhaltene CH_2OH -Gruppe ist, mit einem Oxydationsmittel wie Chromsäure, Chromsäureanhydrid und Pyridin, Mangandioxyd, Bleitetraacetat oder Cersalzen behandelt, um zu den entsprechenden Aldehyden zu kommen.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten 1-subst.-5-Carbalkoxy-2-nitroimidazole werden nach bekannten Verfahren erhalten, wobei als Ausgangsverbindungen Cyanamid und α -Alkylaminoacetale verwendet werden, die in einer geeigneten Stellung einer Carbalkoxygruppe enthalten. So wird beispielsweise bei Verwendung von α -Methylamino- α -carbäthoxyacetaldehyd-diäthylacetal und Cyanamid, 2-Amino-5-carbäthoxy-1-methylimidazol erhalten, das durch eine Behandlung mit NaNO_2 nach der Arbeitsweise der US-Patentschrift 3 420 842 weiter in das entsprechende 2-Nitro-Derivat umgewandelt wird.

Die Verbindung der Formel I, worin Y eine Formylvinyl-Gruppe ist, wird aus den Nitroimidazolaldehyden durch Kondensation mit Acetaldehyd in Gegenwart von basischen Katalysatoren wie einem Alkalihydroxyd oder einem Alkalialkoxyd hergestellt.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Beispiel 1

1-Methyl-2-nitro-5-vinylimidazol

Zu einer Lösung von 18,9 g 5-(2-Chloräthyl)-1-methyl-2-nitroimidazol (hergestellt gemäß der britischen Patentschrift 1 222 486) in 2,8 l wasserfreiem Benzol, abgekühlt auf 5 bis 10°C , werden 16,8 g Kalium-tert.-butoxyd zugegeben. Das Rühren wird 2 Stunden bei 5 bis 10°C weitergeführt. Nach dem Filtrieren und der Konzentrierung zur Trockene im Vakuum bei einer Temperatur von weniger als 50°C wird der gelbe, ölige Rückstand dreimal mit 50 ml Diäthyläther (oder Leichtpetroleum) gewaschen. Es wird ein Produkt erhalten, das im Vakuum bei 40°C getrocknet wird. Ausbeute: 12 g (77,7%). Eine aus Diäthyläther kristallisierte Probe schmilzt bei 106 bis 108°C .

Beispiel 21-Methyl-2-nitro-5-(1,2-dihydroxyäthyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 6,2 g 1-Methyl-2-nitro-5-vinylimidazol in 570 ml Äthanol, abgekühlt auf etwa -10°C , wird eine Lösung von 5,46 g KMnO_4 und 8,85 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 750 ml H_2O unter Rühren zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird durch Celit gefiltert und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum bei 50°C zur Trockene konzentriert und der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen. Diese Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird aus Methyläthylketon umkristallisiert. Ausbeute: 3,15 g (41,6%), Fp. 119 bis 121°C .

Beispiel 31-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd

Zu einer Lösung von 3,15 g 1-Methyl-2-nitro-5-(1,2-dihydroxyäthyl)-imidazol in 200 ml Methanol wird eine Lösung von 3,6 g NaIO_4 in 85 ml Wasser unter Rühren gegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen, das dann zu dem Filtrat gegeben wird. Durch Eindampfen zur Trockene im Vakuum wird ein Rückstand erhalten, der mehrmals mit Äthylacetat extrahiert wird. Nach der Konzentrierung der gesammelten Extrakte wird ein kristallines Produkt erhalten, das nach der Umkristallisation aus Äthylacetat bei 114 bis 115°C schmilzt. Ausbeute: 2,5 g (96%).

Beispiel 41-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd

Zu einer Lösung von 0,67 g 1-Methyl-2-nitro-5-vinylimidazol in 20 ml 1,2-Dimethoxyäthyn wird eine Lösung von 2 g NaIO_4 in 5 ml Wasser gegeben. Darauf wird 0,025 g OsO_4 unter Rühren bei Raumtemperatur zugeführt. Nach 4stündigem Rühren wird das Gemisch über Nacht stehengelassen. Der durch Eindampfen zur Trockene im Vakuum erhaltene Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Die Lösung wird nach dem Filtrieren konzentriert

und gibt eine Ausbeute von 0,43 g eines Produkts, das nach der Kristallisation aus Äthylacetat bei 114 bis 115°C schmilzt. Ausbeute: 63%.

Beispiel 5

1-Methyl-2-nitro-5-styrylimidazol

Ein Gemisch von 7,2 g 1,5-Dimethyl-2-nitroimidazol, 41,2 ml Benzaldehyd und 7,9 g Kalium-tert.-butoxyd in 300 ml Äthanol wird 35 Minuten unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wird mit Diäthyläther extrahiert und filtriert. Die Diäthylätherlösung ergibt nach der Konzentrierung einen öligen Rückstand, der durch 300 g Silicagel chromatographiert wird, wobei mit Chloroform eluiert wird. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 40°C wird ein öliger Rückstand erhalten, der beim Stehenlassen kristallisiert. Nach dem Waschen mit einer geringen Menge Methyläthylketon werden 1,9 g (16%) eines Produkts erhalten, das bei 170 bis 180°C schmilzt.

Beispiel 6

1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd

Zu einer Lösung von 0,8 g 1-Methyl-2-nitro-5-styrylimidazol in 300 ml Methanol wird eine Lösung von 1,6 g NaJO_4 in 40 ml Wasser gegeben. Dann werden 0,02 g OsO_4 zugesetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 10 Stunden lang gerührt, worauf weitere 0,01 g OsO_4 zugegeben werden. Das Rühren wird 6 Stunden weitergeführt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Nach der Konzentrierung der Lösung werden 0,325 g des Produkts erhalten. Ausbeute: 60%.

Beispiel 7

1-Methyl-2-nitro-5-hydroxymethylimidazol

Zu einer Lösung von 1,55 g 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd in 200 ml Äthanol wird eine Lösung von 1,9 g NaBH_4 in 150 ml

Äthanol von etwa -4°C zugesetzt. Nach 15minütigem Rühren bei 0°C wird das überschüssige NaBH_4 mit 10%iger Salzsäure zersetzt und das Reaktionsgemisch wird filtriert. Der durch Abdampfen des Filtrats erhaltene Rückstand wird aus Aceton kristallisiert und ergibt 1 g des oben angegebenen Produkts, das bei 142 bis 144°C schmilzt.

Beispiel 8

2-Amino-5-carbäthoxy-1-methylimidazolhydrochlorid

Nach der Verfahrensweise der US-Patentschrift 3 450 709 und ausgehend von 10 g α -Methylamino- α -carbäthoxyacetaldehyddiäthylacetal und 5,2 g Cyanamid werden 5,8 g (62%) 2-Amino-5-carbäthoxy-1-methylimidazolhydrochlorid erhalten, das nach Kristallisation aus Isopropylalkohol bei 209 bis 211°C schmilzt.

Beispiel 9

5-Carbäthoxy-1-methyl-2-nitroimidazol

Nach der Verfahrensweise der US-Patentschrift 3 420 842 werden, ausgehend von 6,8 g des Produkts des Beispiels 8, 1,8 g (27%) 5-Carbäthoxy-1-methyl-2-nitroimidazol erhalten, das nach Kristallisation aus Hexan bei 65 bis 66°C schmilzt.

Beispiel 10

1-Methyl-2-nitro-5-hydroxymethylimidazol

Zu 0,2 g 5-Carbäthoxy-1-methyl-2-nitroimidazol in 30 ml Tetrahydrofuran werden allmählich 0,044 g LiBH_4 unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben.

Nach 48stündigem Rühren wird das überschüssige LiBH_4 mit 10%iger Salzsäure zersetzt, das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und die Lösung wird eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch 7 g Silicagel chromatographiert,

wobei mit Chloroform eluiert wird, das 1 bis 3 Vol.% Methanol enthält. Nach der Konzentrierung der Teile, die das Produkt enthalten, werden 0,052 g (33%) 1-Methyl-2-nitro-5-hydroxymethylimidazol erhalten.

Beispiel 11

1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd

Zu einer Lösung von 0,15 g 1-Methyl-2-nitro-5-hydroxymethylimidazol in 20 ml Benzol werden 0,33 g MnO_2 zugegeben, wobei 2 Stunden am Dampfbad erhitzt wird. Nach dem Filtrieren und dem Eindampfen zur Trockene im Vakuum wird das rohe Produkt aus Äthylacetat kristallisiert, wodurch 0,060 g (40,5%) 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd erhalten werden.

Beispiel 12

5-Acetyl-1-methyl-2-nitroimidazol

Zu einer Lösung von 0,70 g 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd in 180 ml Diäthyläther wird unter Abkühlen auf etwa 0°C eine Lösung von 0,43 g Diazomethan in 86 ml Diäthyläther gegeben. Nach 7tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und sodann zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand (0,60 g), aufgelöst in 6 ml Chloroform, wird auf ~~sechs Platten von Silicagel chromatographiert, wobei mit einem~~ Gemisch aus Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis von 9:1 eluiert wird. ~~TCI-Flecken werden unter UV-Licht sichtbar gemacht.~~ Das Silicagel, das einem R_f -Wert von 0,64 bis zu 0,76 entspricht, wird gesammelt und mit Methanol extrahiert. Aus dieser Lösung werden nach dem Filtrieren und Konzentrieren 0,065 g 5-Acetyl-1-methyl-2-nitroimidazol erhalten, Fp. 81 bis 83°C.

Beispiel 13

1-Äthyl-2-nitro-5-vinylimidazol

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 und ausgehend von 2,2 g

5-(2-Chloräthyl)-1-äthyl-2-nitroimidazol als Ausgangsmaterial (hergestellt britischer Patentschrift 1 222 486) werden 1,5 g der genannten Verbindung erhalten, Fp. 45 bis 47°C.

Beispiel 14

1-Äthyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 4 und ausgehend von 1,35 g 1-Äthyl-2-nitro-5-vinylimidazol werden 1,1 g roher 1-Äthyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd erhalten. Fp. 38 bis 40°C.

Beispiel 15

1-Methyl-2-nitro-5-imidazolacrolein

Zu einer Suspension von 1,5 g 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd in 4,5 g Acetaldehyd werden 0,2 ml einer 25%igen methanolischen KOH-Lösung von Raumtemperatur gegeben. Sodann werden 3 ml Essigsäureanhydrid zugefügt und das Gemisch wird 20 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 9 ml Wasser und 1,5 ml konzentrierte HCl zu dem Gemisch gegeben, das 30 Minuten weiter am Rückfluß gekocht wird. Durch Eindampfen zur Trockene wird ein Rückstand erhalten, der mit heißem Äthylacetat aufgenommen wird.

Die erhaltene Lösung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Die obengenannte Verbindung kristallisiert beim Kühlen aus. Ausbeute: 0,2 g, Fp. 165 bis 168°C.

Beispiel 16

1-Äthyl-2-nitro-5-styrylimidazol

Durch Umsetzung von 0,33 g 1-Äthyl-5-methyl-2-nitroimidazol mit Benzaldehyd nach der Arbeitsweise des Beispiels 5 werden 0,030 g 1-Äthyl-2-nitro-5-styrylimidazol erhalten, Fp. 154 bis 156°C.

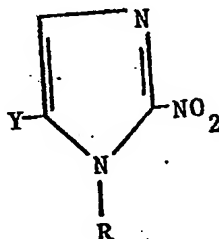
- 10 - 11

2229223

P a t e n t a n s p r ü c h e

①

Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R niedriges Alkyl ist und Y für ein Radikal aus der Gruppe CH₂OH, CHO, CH₃CO, Vinyl, Styryl und Formylvinyl steht.

2. 1-Methyl-5-hydroxymethyl-2-nitroimidazol.

3. 1-Methyl-5-vinyl-2-nitroimidazol.

4. 1-Methyl-5-styryl-2-nitroimidazol.

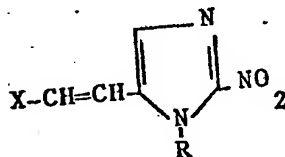
5. 1-Äthyl-5-vinyl-2-nitroimidazol.

6. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd.

7. 1-Äthyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd.

8. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolacrolein.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Vinylderivat der allgemeinen Formel



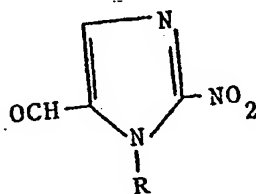
309807/1312

- 12

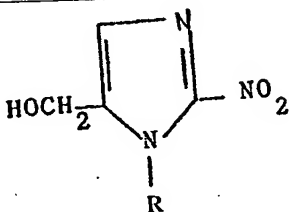
2229223

worin R die angegebene Bedeutung hat und X Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder ein heterocyclisches Radikal bedeutet, mit einem milden Oxydationsmittel einer oxydativen Spaltung unterwirft, um 1-niedrig-Alkyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd zu bilden, wobei man, wenn Y die Gruppe CH_2OH ist, den Aldehyd mit Natriumborhydrid reduziert und, wenn Y die Gruppe CH_3CO ist, den 5-Imidazolaldehyd mit Diazomethan umsetzt, und, wenn Y die Formylvinylgruppe ist, den 5-Imidazolaldehyd mit Acetaldehyd in Gegenwart einer starken Base umsetzt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R ein niedriges Alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R die angegebene Bedeutung hat, mit einem milden Oxydationsmittel zu 1-niedrig-Alkyl-2-nitro-5-imidazolaldehyd oxydiert.

309807/1312

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.